

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 27 décembre 1895, à 1 heure

Par RÉGINE ZLOTOWSKA

Née à Varsovie, le 29 décembre 1866

Ancien externe des hôpitaux et du bureau central

Médaille de bronze de l'Assistance publique (1891).

HISTORIQUE GÉNÉRAL

DE

LA SÉROTHÉRAPIE

SON APPLICATION DANS

LE TÉTANOS, LA DIPHTÉRIE ET LES AFFECTIONS À STREPTOCOQUES

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. POTAIN, professeur.

GILLES DE LA TOURETTE, } *agregés*
WIDAL, }

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1895

95

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 27 décembre 1895, à 1 heure

Par RÉGINE ZLOTOWSKA

Née à Varsovie, le 29 décembre 1866

Ancien externe des hôpitaux et du bureau central

Médaille de bronze de l'Assistance publique (1891).

HISTORIQUE GÉNÉRAL

DE

LA SÉROTHÉRAPIE

SON APPLICATION DANS

LE TÉTANOS, LA DIPHTÉRIE ET LES AFFECTIONS A STREPTOCOQUES

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. POTAIN, professeur.

GILLES DE LA TOURETTE, } *agregés*
WIDAL, }

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1895

95

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. BROUARDEL.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N....
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	STRAUS.
	{ SÉE (G.).
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
	{ BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeurs honoraires : MM. SAPPEY et PAJOT.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	FAUCONNIER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GAUCHER.	MENETRIER.	THIÉRY.
ANDRÉ.	GILBERT.	NÉLATON.	THOINOT.
BAR.	GILLES DE LA TOURETTE	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, Chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHANTEMESSE.	HEIM.	RETTERER.	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WURTZ.
DELBET.	MARFAN.		

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA SŒUR BIEN-AIMÉE

Madame MARIE FILOZOF, NÉE ZLOTOWSKA

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX

PREFACE

La sérothérapie est incontestablement la plus belle découverte de ces dernières années. La sérothérapie étant aussi intéressante que complexe, aussi vaste qu'importante, nous nous bornerons à étudier cette question au point de vue clinique, à rappeler les bons résultats qu'elle a permis d'obtenir, et en outre les inconvénients qu'il y a lieu de craindre dans l'application de cette méthode thérapeutique aux différentes maladies : au tétanos, aux affections à streptocoques, à la diphtérie. Particulièrement c'est cette dernière maladie qu'ont visée tous les efforts des expérimentateurs, et des observateurs dans l'étude de cette méthode. Après avoir décrit les différentes phases par lesquelles a passé l'idée de la sérothérapie, nous envisagerons chaque maladie et d'une façon spéciale la diphtérie. Nous publierons toutes les observations, que nous avons pu recueillir à Paris, grâce à l'obligeance de nos maîtres dans les hôpitaux, de même que les observations déjà publiées tant en France qu'à l'étranger et nous tâcherons de poser les conclusions que comportera l'étude de nos cas.

Le cadre de notre travail ne nous permettant pas de donner une étude complète de la sérothérapie ; nous laisserons de côté la bactériologie bien étudiée dans les traités classiques et les monographies spéciales. De même nous ne discuterons pas le mécanisme par lequel agit le sérum dont le principe actif est pour M. Roux une stimuline, pour Behring, une substance antitoxique, car la discussion de cette question nous entraînerait trop loin.

Le progrès incessant, en faisant rapidement vieillir les choses écrites hier, rendra la valeur de ce travail éphémère, mais pour peu qu'il doive être utile à l'éclaircissement de la question si difficile du traitement des maladies infectieuses,

nous nous considérerons comme très largement récompensée des efforts que la substance et la rédaction de cette étude nous ont imposés.

Avant d'aborder ce travail, nous sommes heureuse de témoigner publiquement notre profonde reconnaissance à tous ceux qui nous ont guidée dans notre instruction médicale.

Au début de nos études nous avons suivi les leçons du regretté Professeur Verneuil ; nous adressons à sa mémoire l'hommage de notre grande admiration.

MM. les D^{rs} Sevestre et Kirmisson ont bien voulu nous initier, le premier à l'art si délicat de la médecine infantile, le second aux premiers principes de la chirurgie moderne. Ils ont tous les deux influé de la façon la plus heureuse sur l'orientation de nos études. Si le résultat est satisfaisant une des meilleures parts leur en revient.

Que M. Péan veuille bien agréer l'expression de notre vive gratitude, pour ses excellentes leçons et le courage persévérant qu'il sait inspirer à tous ceux qui l'entourent.

MM. Oulmont, Cuffer, Hayem, Lannelongue nous ont prodigué pendant les longs mois d'externat les trésors de leur science et de leur expérience, qu'ils reçoivent, au début de notre nouvelle carrière, l'expression de la dette considérable que nous avons eu le bonheur de contracter à leur égard.

Il nous est impossible, lorsque le nom de M. le Professeur Lannelongue arrive sous notre plume de ne pas y joindre celui de M. Broca dont l'enseignement si consciencieux et si ponctuel nous a aidé puissamment à ne plus oublier la parole du maître.

Comme externe du bureau central, nous avons eu pendant près de deux années la bonne fortune de recueillir les premiers fruits de l'érudition immense et avide de faits de toute une pléiade de travailleurs et de futures lumières de notre art. Je veux parler de MM. Babinski, Beclère, Achard, Thibierge, Widal, Charrin, Marfan, Legendre, Giraudeau, Thoinot, Richardière, Girode, Galliard, Vaquez, Lebreton, Darier,

Siredey. Grâce à eux nous étions tenus au courant des progrès les plus récents de la science médicale. Nous tâcherons de marcher dans leur voie.

Nous remercions d'une façon spéciale M. le D^r Siredey qui en maintes circonstances nous a donné la preuve d'une bienveillance particulière dont nous avons tiré le meilleur parti possible.

Enfin c'est pour nous un devoir bien agréable à remplir que d'adresser à notre maître M. le D^r Gilbert l'expression de notre très profonde reconnaissance. Nous avons constamment trouvé près de lui aux heures difficiles les conseils éclairés du praticien et l'inépuisable bonté de l'homme.

Nous le remercions du fond du cœur et nous n'oublierons jamais ni ses enseignements ni l'impression universellement partagée de respectueuse sympathie dont sont entourés son nom et sa personne.

Historique général de la sérothérapie.

La sérothérapie qui est de date relativement récente a eu déjà un grand et légitime retentissement dans le monde civilisé. On a appliqué cette méthode à l'homme avec assez de succès pour guérir dans un grand nombre de cas, la plus terrible manifestation de la diphtérie, le croup, chez les enfants encore au berceau, c'est-à-dire à l'âge où cette maladie était fatale.

Cette méthode qui a exercé la sagacité des savants du monde entier, nous permet d'espérer que la guérison de la diphtérie ne tardera pas à être suivie de la guérison ou plutôt l'immunisation contre un grand nombre de maladies infectieuses, qui accablent l'espèce humaine.

La sérothérapie est une question si intéressante, qu'il nous a paru nécessaire d'en rappeler l'origine et d'étudier l'évolution que cette méthode a suivie pour devenir une thérapeutique de l'avenir. — En quoi consiste la sérothérapie comme agent thérapeutique ?

Les premiers expérimentateurs ont commencé par faire de l'hémothérapie, avant d'employer uniquement le sérum. Il y a longtemps qu'on a songé à utiliser le sang comme agent thérapeutique. On a préconisé successivement et pour obéir à la même indication du traitement de l'anémie, l'alimentation par le sang, enfin la transfusion de ce même liquide dans les cas extrêmes. Nous laissons de côté l'absorption du liquide sanguin par les voies digestives ou cutanées, dont l'action est loin d'être prouvée.

En tous cas les médecins qui ont préconisé ce mode de traitement ont insisté sur la nécessité d'identité d'espèce du transfuseur et du transfusé.

La difficulté de se procurer du sang humain avait amené la création de sérum artificiel. La valeur relative, l'indication

thérapeutique des effets de sérum sont étudiées avec un soin tout particulier par M. le Professeur Hayem, qui a appliqué le sérum artificiel au traitement du choléra. Enfin on eut recours au sang des animaux.

Au XVIII^e siècle, nous dit M. Richet, Denis essaya pour la première fois de guérir un fou en lui transfusant du sang d'agneau ; puis on remédiait par simple transfusion du sang aux hémorrhagies, aux anémies, aux empoisonnements divers, on pratiquait la transfusion du sang en vue d'enrayer la phtisie pulmonaire.

Les idées de l'époque sur la valeur de la transfusion et les indications semblent bien résumées par Panum 1877. « La seule indication vraiment rationnelle pour la transfusion est le défaut d'une quantité suffisante de globules rouges du sang capables de se combiner avec l'oxygène atmosphérique et de rendre cet oxygène aux tissus qui en ont besoin pour leur fonction ».

Ces quelques considérations suffisent à nous montrer, que nul ne songeait à l'existence de principes bactéricides dans le sang des animaux ; ce traitement empirique, en effet, n'a qu'un rapport lointain avec la théorie de l'immunisation par le sang des réfractaires ou des vaccinés, qui avait pour but de mettre à profit les propriétés encore inconnues que possèdent certaines humeurs organiques d'agir soit sur les microbes et leurs produits de sécrétion, soit sur l'organisme lui-même.

Nous ne citons que pour mémoire l'expérience intéressante de Maurice Raynaud. Cet auteur conférait l'immunité vaccinale à une génisse en lui inoculant le sang d'une génisse en pleine éruption vaccinale.

Mais MM. Strauss, Chambon et Ménard n'ont obtenu que des résultats négatifs en inoculant du sang d'un veau immunisé contre la vaccine, mais n'étant plus en puissance de maladie. — Ainsi Maurice Raynaud avait créé un état réfractaire à la vaccine chez sa génisse non pas grâce aux propriétés du sang qu'il inoculait, mais probablement grâce au microbe spécifique contenu dans le sang de la première génisse.

Cette propriété du sang des animaux réfractaires ou vaccinés de préserver d'une maladie infectieuse déterminée, l'animal auquel on l'inoculait a été observée pour la 1^{re} fois en 1888, par Ch. Richet et J. Héricourt, et c'est au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Paris qu'a pris naissance la méthode sérothérapique dont il est question. — MM. Richet et Héricourt étudiant un micro-organisme nouveau, le staphylococcus pyosepticus avaient constaté que ce microbe exerce une action différente suivant qu'on l'inocule au lapin ou au chien. Tandis que le staphylococcus pyosepticus agit rapidement sur le lapin en déterminant un œdème énorme au point d'inoculation et des phénomènes de septicémie généralisée, chez le chien au contraire les injections de ces microbes dans le sang ne déterminent aucune réaction générale de l'organisme, introduit sous la peau, ils produisent localement de la suppuration et de la gangrène. C'est cette résistance du chien qui a conduit ces auteurs à tenter de conférer l'immunité aux lapins contre le staphylococcus pyosepticus en injectant à ceux-ci du sang du chien. Ils ont eu recours à la voie péritonéale, en faisant transfusion directe du sang de la carotide du chien à la cavité péritonéale du lapin.

La première démonstration de l'hématothérapie a été donnée par MM. Richet et Héricourt dans la note suivante présentée par M. Verneuil à l'Académie des sciences le 5 novembre 1888 : « De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère ». Dans cette note MM. Richet et Héricourt ont montré que l'introduction d'une certaine quantité de sang d'un animal réfractaire à la tuberculose (chien) dans l'organisme facilement tuberculisable (lapin) retardait les effets de l'inoculation tuberculeuse chez ce dernier. Puis, MM. Richet et Héricourt ont été conduits par de nombreuses expériences à conclure que le sérum du sang du chien vacciné contre le pyosepticus a un pouvoir spécifique plus intense que le sérum du sang d'un chien normal. Voici du reste les principales expériences faites par ces auteurs sur ce sujet. Parmi les chiens qui ont servi à donner

du sang, il en est 3 qui avaient été inoculés avec notre micro-organisme, et qui après avoir présenté d'énormes abcès avaient guéri complètement. Or, tous les lapins transfusés avec du sang des chiens intacts ont généralement succombé, sur 18 expériences 8 ont été faites avec du sang de chien précédemment inoculé. Les 6 lapins ont survécu à l'inoculation du staphylococcus pyosepticus, 12 ont été transfusés avec du sang de chiens intacts. Sur ces 12 transfusés puis inoculés 9 sont morts ; 3 ont survécu. Il nous semble donc assez probable que le sang de chiens inoculés précédemment avec le staphylococcus pyosepticus puis, absolument guéris, confère une immunité plus complète que le sang des chiens intacts.

Ils ont fait de même pour la tuberculose en utilisant le sérum d'un chien tuberculisé. Le double résultat obtenu avec le sérum de chien pyoseptisé et tuberculisé conduit les auteurs à modifier ainsi leur conclusion primitive, à savoir que le sang des animaux réfractaires vaccinés, possède une action bactéricide plus marquée que le sang des mêmes animaux non vaccinés. Il résulte de nombreux travaux contemporains que le sang envisagé au point de vue clinique possède un certain pouvoir bactéricide et que les substances chimiques bactéricides qu'il contient, sont en dissolution dans le sérum. Par conséquent le principe de l'hémothérapie qui a été posé par MM. Richet et Héricourt est aussi celui de la sérothérapie.

A la vérité, la théorie qui considérait le sérum comme agent bactéricide avait été déjà formulée (Leç. de M. Bouchard), mais on n'avait pas encore obtenu d'application pratique.

Les recherches se multiplient, M. Bouchard (*Soc. de biol.*, 7 juin 1890, Charrin) constate que le chien présente vis-à-vis du virus pyocyanique un état réfractaire assez prononcé. Puis MM. Bouchard et Charrin poursuivaient des recherches dans ce sens et, les premiers, prouvaient que le sérum est aussi actif que le sang.

En décembre 1890, M. Behring faisait une communica-

tion des plus importantes sur ce sujet ; il avait signalé les propriétés du sang du rat blanc, animal qu'il regardait comme réfractaire au charbon : il injecta à des souris des spores charbonneuses mélangées à du sérum de rat, et vit que dans ces conditions, les souris ne présentaient aucun accident. Ainsi les premiers cas de Behring ont été publiés en décembre 1890, tandis que les premiers résultats de MM. Bouchard et Charrin remontent au 7 juin 1890. C'est donc à MM. Bouchard et Charrin que revient le mérite d'avoir imaginé le sérum comme procédé d'hémothérapie.

M. Verneuil injecte à des tuberculeux du sérum de chien et constate des améliorations.

M. le professeur Lépine de Lyon obtient de beaux succès cliniques avec le sérum des caprins.

M. Rondeau cherche à rendre les bovidés réfractaires au charbon en leur injectant du sang de carnassiers. Ensuite nous devons signaler le travail d'Ogata et de Jesuhara, qui fut publié le 20 décembre 1889 dans le *Journal de la Société de médecine de Tokio*, travail confirmé par une communication à la Faculté de médecine de l'Université de Tokio en juin 1890, mais qui ne fut connu que par la traduction qu'en donne Loeffler dans le numéro 8 de janvier 1890, du *Centralblatt für Bacteriologie*. Les expériences de MM. Ogata et Jusuhara ont été faites sur le charbon. On sait que beaucoup d'animaux sont réfractaires au charbon, notamment les rats blancs, les chiens et les grenouilles. MM. Ogata et Jusuhara ont alors injecté du sang de ces animaux réfractaires à des animaux susceptibles de prendre le charbon. Ils arrivent à cette conclusion que le sang d'un animal réfractaire au charbon (grenouille, chien, rat blanc) a la propriété d'atténuer le virus charbonneux, non seulement dans le corps de ces animaux, mais encore en dehors d'eux, notamment dans le corps d'animaux d'autre espèce susceptibles de contracter cette infection ; l'inoculation de ce virus leur conférant l'immunité pour un certain temps.

Nous arrivons à la communication de Behring et Kitasato datée du 10 décembre 1890. D'après ces auteurs le sérum des

animaux vaccinés contre le tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos. MM. Behring et Kitasato après avoir rendu des lapins réfractaires au tétanos et à la diphtérie signalaient le fait suivant : que l'injection du sérum de lapin réfractaire ne confère pas seulement l'*immunité*, il peut agir encore quand l'infection est commencée, et même quand on observe déjà les accidents tétaniques, il possède en un mot un pouvoir curatif.

Mais si ce sérum de lapin réfractaire est applicable aux cas de tétanos chronique, il donne des bons résultats, comme nous allons le voir plus loin, il n'est pas susceptible de guérir les formes aiguës du tétanos.

Les remarquables conclusions de MM. Behring et Kitasato relatives au tétanos et publiées en 1890, étaient les suivantes (*Deut. Med. Wochensc.*, 1890, n° 19, p. 113):

1° Le sang d'un lapin réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos ;

2° Cette propriété peut se démontrer pour le sang extrait de vaisseaux et pour le sérum, débarrassé de toute cellule, qui en provient ;

3° Cette propriété est si durable qu'elle persiste même après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux ; elle permet ainsi un traitement de l'affection ;

4° Cette propriété manque dans le sang d'animaux non réfractaires, et le poison tétanique peut se retrouver après leur mort dans le sang et les autres tumeurs.

Dans sa communication sur la vaccination contre la diphtérie, Behring montre que le sérum de l'animal réfractaire a la propriété de neutraliser les toxines diphtériques. Aussi insiste-il sur la propriété que possède le sérum d'être antitoxique ; il n'est nullement bactéricide.

Le 21 janvier 1891 MM. Richet et Héricourt (*Sem. méd.*, janv. 1891) communiquaient les premiers résultats favorables observés sur des sujets tuberculeux par MM. Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire à la suite de l'injection sous-cutanée de sérum de sang de chien. Presque à la même date MM. Ber-

tin et Pick signalaient des résultats analogues à la suite d'injection de sang de chèvre.

Puis MM. Tironi et Cantani indiquaient la possibilité de rendre les animaux réfractaires au tétanos en leur inoculant du sérum des animaux immunisés. Mais en ce qui concerne le pouvoir thérapeutique de l'injection de sérum du sang d'un animal immunisé, Tironi et Cantani n'obtiennent que des effets négatifs.

Jusqu'ici toutes les expériences citées sont plutôt favorables à l'idée que le sang d'un animal immunisé est apte à conférer l'immunité quand on l'inocule à un animal qui n'est pas réfractaire ; mais les recherches de Foa tendent plutôt à infirmer cette opinion. Foa inocule à un cobaye en 4 fois différentes 30 centimètres cubes de sang d'une poule à laquelle il avait 8 jours auparavant inoculé une certaine quantité de la rate tuberculeuse, et 3 jours après la dernière inoculation du sang de poule, il introduit sous la peau de ce même cobaye un nodule tuberculeux enlevé à un autre cobaye, — et à l'autopsie du cobaye ainsi traité, qui eut lieu 2 semaines après, on trouva une grande quantité de nodules tuberculeux de date récente, au contraire la poule à laquelle on avait emprunté le sang était absolument réfractaire. MM. Enriquer et Serafini dans des exemples analogues arrivent également à des résultats négatifs.

Nous avons tenu à citer cette expérience de Foa qui jette une note discordante dans l'ensemble des travaux parus sur ce sujet. Dans une autre communication ces auteurs étudient l'action thérapeutique du sérum de lapin rendu réfractaire à l'injection du *diplococcus lanceolatus*, ils trouveront que ce sérum inoculé à d'autres lapins réussissait à empêcher chez ceux-ci la prolifération de diplococcus, mais ne parvenait pas à supprimer la mort par empoisonnement. Enfin Foa et Klemperer, après avoir guéri des lapins injectés avec le *diplococcus lanceolatus* par des injections de sérum de lapins immunisés, ont traité des pneumoniques par le sérum de lapins réfractaires. Quelqu'encourageants que soient les résultats, ils sont

encore trop peu nombreux pour permettre d'émettre une opinion ferme sur ce sujet.

Ajoutons, pour être complet, les recherches de M. le professeur Pinard, faites dans son service (en 1891). M. Pinard en s'inspirant des idées de MM. Richet et Héricourt, après avoir constaté les résultats obtenus par ces expérimentateurs sur les animaux traités par le sérum de chien, a appliqué cette méthode aux enfants nouveau-nés issus de mère tuberculeuse, soit comme traitement curatif, pour ceux qui pensent que les enfants naissent avec le bacille, soit comme traitement prophylactique, pour ceux qui croient que les enfants naissent simplement prédisposés à la tuberculose. Les conclusions de M. le professeur Pinard basées sur des observations recueillies dans son service, sont les suivantes :

1° Les injections du sérum de chien pratiquées chez le nouveau-né, avec des précautions antiseptiques suffisantes, ne déterminent pas d'accident ;

2° Les injections de sérum de chien constituent pour le nouveau-né, dans un état de faiblesse congénitale, un toxique puissant ;

3° Quant à déterminer de quelle façon le sérum agit, il est difficile de dire si c'est sur le microbe lui-même, ou sur l'état général qu'il relève.

Le sérum paraissant agir surtout comme modificateur puissant de l'organisme, plutôt que par une action bactéricide spécifique sur le bacille de la tuberculose, il était naturel de songer à utiliser son pouvoir reconstituant dans les maladies débilitantes, dans la syphilis par exemple. C'est ce qui a été fait dans le service de M. le professeur Fournier, à St-Louis. En 1894 M. Feulard expose à la Société française de dermatologie et de syphilographie les résultats obtenus avec l'injection de sérum de sang de chien sur des malades atteints de lupus et sur des sujets syphilitiques, traités dans le service de M. le professeur Fournier. Le sérum a été fourni par le laboratoire de physiologie de la Faculté. Dix malades, dont 8 femmes et 2 hommes, ont été soumis à la médication, les uns pendant près de 4 mois, les autres seulement pendant

quelques semaines. Les injections, d'abord de 2 centimètres cubes de sérum, puis de un centimètre cube étaient faites tous les deux jours, avec des précautions antiseptiques de rigueur. La région choisie a été la fossette rétro-trochantérienne. Sur 240 injections faites on n'a constaté qu'un seul abcès provoqué par du sérum altéré par la pénétration de l'air dans le tube, c'est dire que ces injections présentent une innocuité absolue à condition d'être faites avec le sérum récemment recueilli et conservé dans des ampoules à l'abri de l'air. On a observé des effets nutritifs et reconstituants chez tous les malades qui ont en même temps augmenté de poids. Chez 3 d'entre eux le lupus a subi une régression manifeste quoiqu'il n'ait été soumis à aucun traitement local. On a essayé également le sérum chez un sujet affecté de syphilis maligne précoce incessamment récidivante; les injections de sérum ont amené assez vite, à l'exclusion de tout traitement spécifique interne, la cicatrisation des ulcérations; mais au cours même du traitement s'est produite une nouvelle poussée de syphilides; cependant en associant ces injections de sérum au traitement ioduré, elles ont provoqué rapidement la guérison d'accidents tenaces. Ce malade a reçu du 4 mars au 24 juin 37 injections représentant 55 centimètres cubes de sérum et il a augmenté de 7 kilogrammes de poids.

Une femme atteinte de syphilides gommeuses ulcéreuses de la face, récidivantes et tenaces, a été aussi améliorée. Elle a reçu 11 centimètres cubes de sérum en 35 semaines et a gagné 4 kilogrammes de poids. De plus on fait maintenant ingérer à des syphilitiques du sérum mélangé à de la liqueur de Van Swieten dédoublée, ces malades absorbent 2 à 3 cuillerées par jour de cette liqueur dans du lait; cette dose médicamenteuse correspond à peu près à 2 ou 4 centimètres du sublimé.

Le médicament est admirablement supporté et les malades augmentaient de poids. Le Dr Feulard se résume en disant que les expériences de laboratoire de MM. Richet et Héricourt semblent être confirmées par les résultats cliniques, et tout porte à croire que les injections de sérum de chien, faites avec une

antisepsie suffisante, rendront des réels services dans les cas où l'organisme est débilité, grâce à leurs propriétés toniques et reconstituantes.

En 1892 Behring, dans une série de publications, a exposé la méthode qu'il a suivie dans les expériences qu'il a faites soit seul, soit avec Wernicke, Boer, Kossel, Knorr, il a expliqué comment il immunise les animaux, comment leur sérum agit sur la toxine et se montre préventif et thérapeutique sur les cobayes et les lapins intoxiqués avec le poison diphtérique ou infecté avec le bacille vivant. Ensuite MM. Behring et Ehrlich avec le concours de MM. Boer, Kossel et Wasserman ont donné les premiers résultats de la sérothérapie appliquée aux enfants atteints de diphtérie.

Après les nombreux travaux d'Aronson et de Behring, le professeur Heubner (de Leipzig) publiait en 1893 des observations relatives à des injections faites chez l'enfant, et montrait en collaboration avec Behring et Ehrlich que ces inoculations étaient restées sans danger.

Pendant ce temps, en France, depuis l'année 1891, M. Roux poursuivait avec MM. Martin et Chaillon des expériences sur le traitement de la diphtérie par le sérum anti-diphtérique d'abord sur les animaux, puis sur les enfants. En 1892, MM. Roux et Nocard entreprenaient l'immunisation du cheval. Ils choisirent cet animal en raison de l'innocuité de son sérum à l'égard de l'homme. En outre, grâce à sa stature et sa vigueur, cet animal possède un plus grand volume de sang immunisé, et oppose une plus grande résistance à la toxine diphtérique. Pour toutes ces raisons, MM. Roux et Nocard en firent l'animal producteur type du sérum antidiphtérique. Le 1^{er} février 1894, M. Roux entreprit d'appliquer avec méthode cette nouvelle médication aux enfants. Enfin les récentes communications sur la sérothérapie au Congrès de Buda-Pesth ont prouvé que la méthode donnait pour la diphtérie les meilleurs résultats, sous la direction de Behring en Allemagne et celle de Roux en France. Aussi depuis le Congrès de Buda-Pesth, le traitement de la diphtérie par le sérum s'est-il répandu dans le monde entier et est entrée dans le domaine

de la pratique médicale. Il nous semble donc démontré, ce que font d'ailleurs ressortir les statistiques des autres pays, qu'on est maintenant en possession d'un traitement spécifique, contre la diphtérie, aussi puissant que certain. Quant à l'application du sérum spécifique dans les autres maladies infectieuses, la question est encore à l'étude.

Il s'agit maintenant de conclure et de chercher le but de la sérothérapie. Qu'est-ce qu'elle est la sérothérapie au point de vue thérapeutique ?

La sérothérapie ne se propose pas de traiter tel ou tel symptôme, elle s'adresse à la cause du mal, dont le symptôme n'est que la traduction extérieure ; par là elle s'oppose à la médication symptomatique. Elle combat le mal par des procédés scientifiques et spécifiques qui ne sont que des applications à des cas particuliers d'une méthode générale, l'atténuation du virus : par là elle s'oppose à la médication empirique, basée sur les seuls résultats statistiques. Il s'agit donc d'une méthode absolument scientifique supposant connue la pathogénie des maladies, c'est dire que les notions thérapeutiques découlent des notions pathogéniques : celles-là ne sont que la conséquence de celles-ci. C'est parce que la nature parasitaire de la diphtérie, du tétanos a été mise hors de doute, qu'éclairés par ces notions pathogéniques les médecins ont pu instituer des méthodes thérapeutiques causales. Il n'est pas besoin néanmoins que la nature parasitaire puisse être affirmée, pour que la maladie soit justiciable de la sérothérapie. C'est ce que MM. Richet et Héricourt dans leur communication à l'Académie des sciences font remarquer. Il a suffi, que des observations cliniques précises confirmées par l'expérimentation aient révélé le caractère épidémique, la généralisation d'emblée du sarcome, et par conséquent la nature infectieuse de cette maladie, pour que M. Delbet affirme sa nature parasitaire, pour que MM. Richet et Héricourt, Gibier de New-York recourent aux injections du sérum.

Que nous enseigne la pathogénie des maladies justiciables de la sérothérapie ? Qu'il y a des micro-organismes sécrétant dans l'organisme des toxines, que ces toxines, charriées par

le sang, arrivent au contact des éléments cellulaires, qu'elles impressionnent.

Que peut se proposer le thérapeute muni de ces renseignements ? Ou bien d'empêcher le développement des microbes qui fabriquent les toxines, ou bien de neutraliser les toxines par les antitoxines, ou bien, en stimulant les cellules en général ou plus particulièrement les phagocytes, d'annihiler l'action nocive de la toxine sur la cellule de l'organisme.

Quelle que soit la théorie adoptée, il fallait, avant que la notion de l'antitoxine ait pu se faire jour, que l'on ait démontré la toxine dans l'étiologie de la maladie infectieuse. L'application de sérothérapie à la thérapeutique est la conséquence immédiate et nécessaire des notions pathogéniques acquises. La pathogénie commande la thérapeutique. Chaque nouvelle conquête thérapeutique naît d'une conception pathogénique nouvelle. La sérothérapie n'échappe pas à cette loi.

La sérothérapie dans le tétanos.

C'est contre le tétanos qu'ont été faits les premiers essais de sérothérapie expérimentale. Ce qui facilita ces recherches, c'est que cette maladie sévit particulièrement chez les animaux, chez les chevaux, et qu'elle est causée par un agent spécifique décrit pour la première fois par Nikolaïer en 1884 et isolé par Rozenbach ; en outre le bacille du tétanos était facile à cultiver dans le vide ou dans un gaz inerte tel que l'hydrogène ou l'azote.

Le 1^{er} janvier 1891 Vaillard et Vincent isolaient la toxine du tétanos en filtrant sur porcelaine la culture du bacille de Nikolaïer. Cette toxine a une activité telle qu'un millième de centimètre cube tue un cobaye adulte ; un cent-millième suffit pour déterminer la mort d'une souris. Cette toxine serait d'après MM. Vaillard et Vincent une diastase. Malgré la difficulté qu'il y avait à immuniser un animal contre le tétanos, à cause de l'hypertoxité des toxines sécrétées par le bacille, on y est arrivé par des moyens détournés : pour atténuer ces toxines, les uns ont mis à profit la chaleur (Vaillard), d'autres le trichlorure d'iode (Behring et Kitasato) ; MM. Roux et Vaillard atténuent ces toxines avec de l'eau contenant 1/500, d'iode métallique ; ils ajoutent cette eau iodée aux cultures filtrées dans la proportion de 1 à 3, ils peuvent injecter à un lapin 4 centimètres cubes de ce mélange sans provoquer d'accident. En faisant tous les 3 jours une nouvelle inoculation de ce mélange, dans lequel l'eau iodée entre dans une proportion graduellement décroissante, ils arrivent rapidement à pouvoir injecter au même animal la toxine pure et à créer chez lui un état réfractaire complet par l'inoculation de doses de plus en plus élevées de ces toxines pures. Vaillard et Nocard ont obtenu une telle accoutumance de l'animal à cette toxine, qu'ils ont pu injecter au cheval jusqu'à 600 centimètres cubes de la toxine tétanique pure, sans incommoder l'animal. C'est avec le sérum de ce

cheval que ces expérimentateurs font le traitement préventif du tétanos. Mais la courte durée de cette immunisation (14 jours) n'en permet guère l'emploi qu'en présence d'une plaie suspecte de tétanos. La toxine sécrétée par le bacille est, en effet, si virulente que des doses très fortes d'un sérum très actif ont toujours été impuissantes à enrayer l'évolution d'un tétanos aigu. On peut conclure d'après les résultats observés en France par Roux, Vaillard et Nocard, en Allemagne par Behring et Kitasato, que le sérum antitétanique ne peut être utilisé qu'à titre de traitement préventif du tétanos.

M. Nocard vient de donner la démonstration pratique de l'efficacité de ce sérum dans une communication faite à l'Académie de médecine le 22 octobre 1893. Sur ses indications, les vétérinaires ont inoculé, à titre préventif, deux doses de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique, à 15 jours d'intervalle, à 375 animaux qui présentaient une plaie opératoire ou accidentelle. Or, les correspondants de M. Nocard n'ont perdu aucun des animaux traités, tandis que, à la même époque, ils ont observé 53 cas de tétanos, sur des animaux non traités. — Les résultats favorables de ces applications pratiques font espérer que l'application journalière de cette méthode thérapeutique diminuera considérablement la mortalité du tétanos chez les animaux. — L'application de ces données de la médecine vétérinaire à la médecine et à la chirurgie humaines a été faite suivant la même technique et aboutit aux mêmes résultats. En présence d'une personne atteinte d'une plaie suspecte de tétanos, on fait un lavage antiseptique de la plaie, c'est-à-dire du foyer d'infection primitif, aussi large et aussi profond que possible. Puis on aseptise la peau au point où l'on veut faire une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique. Huit jours après on inocule une seconde fois la même dose de sérum antitétanique qu'on peut renouveler une troisième fois la semaine suivante.

C'est dans ces conditions qu'on assiste à la guérison du tétanos. Quoique cette indication ne soit pas appliquée d'une manière systématique ; elle n'en a pas moins donné de bons

résultats dans les services de M. Bary à l'hôpital Bicêtre, et de M. Reclus à l'hôpital de la Pitié.

On n'a pu en obtenir des effets curatifs du tétanos ; l'absence de symptômes locaux, au début, la rapidité avec laquelle les toxines élaborées par le bacille du tétanos se diffusent dans l'organisme et l'hypertoxicité extrême de ces sécrétions sont probablement les raisons pour lesquelles le traitement curatif du tétanos n'a pas été suivi de succès. Comme les essais de sérothérapie dans le tétanos ont précédé et dirigé l'application de cette méthode thérapeutique à la diphtérie, nous avons été conduit à rechercher les analogies qui existent entre ces deux maladies. Le tétanos et la diphtérie sont au début des maladies localisées au point de pénétration du germe spécifique ; plus tard, les toxines élaborées par chacun de ces bacilles déterminent une infection généralisée ; dans les deux cas, les toxines ont pu être isolées du microorganisme qui les sécrète ; l'inoculation de ces toxines à un animal a reproduit dans l'un des cas le tétanos, dans l'autre la diphtérie.

Pourquoi dans ces deux maladies qui présentent entre elles des analogies si remarquables, une méthode thérapeutique basée sur les mêmes principes, conduite de la même manière, aboutit-elle à des résultats différents ? C'est que la diphtérie se manifeste ordinairement dès le début par des signes très nombreux qui, sans être pathognomoniques, attirent de suite l'attention du clinicien ; rien au contraire ne distingue au début une plaie tétanique d'une écorchure banale. En outre, c'est la lésion locale, ordinairement la fausse membrane, qui constitue au début presque toute la diphtérie, l'œuvre des toxines ne se manifeste habituellement que pendant la convalescence. Dans le tétanos, au contraire, MM. Roux et Vailard insistent sur la rapidité avec laquelle les sécrétions du bacille de Nikolaïer, qui sont hypertoxiques, déterminent une infection généralisée de l'organisme. Ce qui tend à confirmer le rôle important des toxines dans l'inefficacité du traitement curatif du tétanos, c'est, précisément, l'efficacité du traitement préventif dans cette maladie.

La sérothérapie dans la diphtérie.

Au point de vue clinique, l'histoire de la diphtérie ainsi que son traitement peut se diviser en 3 époques, car la thérapeutique a progressé à mesure que la conception étiologique et pathologique de cette maladie s'est précisée davantage.

Dans la 1^{re} période on n'a sur la maladie que des notions vagues, la thérapeutique n'est que l'empirisme. La seconde période est marquée par l'introduction de la notion de spécificité, mais dans l'ignorance où l'on est de la pathogénie, la thérapeutique reste indécise. Cependant un grand progrès dans le traitement appartient à cette époque ; l'introduction de la trachéotomie dans le traitement du croup. Enfin, la 3^e période, celle que nous traversons est éclairée d'une vive lumière par la bactériologie. L'empirisme cède la place à l'expérimentation scientifique, aux modes rigoureuses du laboratoire appliquées à la clinique.

La 1^{re} période s'étend de l'antiquité au commencement de ce siècle. Home le premier eut le mérite de séparer les affections du pharynx de celle du larynx. Il crée le nom de croup en 1767. Mais il a le tort de méconnaître l'identité de la cause du croup et de celle de l'angine diphtérique. Cette erreur est rectifiée par Bretonneau avec lequel commence la 2^e période de l'histoire de la diphtérie et de son traitement. C'est Bretonneau, le premier (en 1826) qui a formulé la doctrine de la spécificité. Il a prouvé que l'angine diphtérique et le croup sont produits par le même agent pathogène et qu'ils ne sont que des manifestations différentes d'une seule et même maladie, pour laquelle il crée le nom de *diphtérie* (membrane). En Allemagne, sous l'influence des travaux de Virchow, Wagner et Rokitanski, on s'arrêta encore longtemps à l'ancienne idée de dualité du processus morbide.

On considérait l'angine diphtérique comme un processus exsudatif et purement inflammatoire et le croup comme une maladie d'origine infectieuse. En France, au contraire depuis Bretonneau, la diphtérie était déjà regardée comme une maladie spécifique et contagieuse. Sous l'influence des idées de Trousseau, cette conception pathogénique et les applications thérapeutiques qui en découlent ne se sont guère modifiées. C'est Trousseau qui introduit définitivement la trachéotomie dans la pratique. Avec Klebs d'abord puis avec Loeffler qui, l'année suivante, confirme la découverte de Klebs en la complétant, nous entrons dans la période actuelle. En 1883, Klebs signala la présence d'un bacille spécial dans les fausses membranes ; mais c'est à Loeffler (en 1884) que l'on doit le travail le plus important sur la question ; c'est lui qui le premier a réussi à isoler le bacille diphtérique dans les fausses membranes, à le cultiver et à reproduire la maladie par inoculation. Ce dernier auteur signale dans les fausses membranes, outre le bacille de Klebs, un autre microbe semblable à celui-ci, mais qui n'a aucune action nocive sur les animaux. Ce bacille est considéré par Loeffler comme une espèce distincte, et par MM. Roux et Yersin comme une variété atténuée du bacille de Klebs susceptible de reprendre sa virulence dans des conditions favorables et de provoquer la diphtérie sans qu'on s'y attende. Ce sont surtout les recherches de MM. Roux et Yersin qui ont montré que le bacille est localisé à la fausse membrane et qu'il ne pénètre jamais ni dans le sang, ni dans les organes. C'est encore à MM. Roux et Yersin que revient l'honneur d'avoir (en 1888) isolé la toxine diphtérique, en filtrant sur porcelaine la culture du bacille de Loeffler, et en reproduisant les paralysies par l'injection de ce liquide ainsi privé du microbe spécifique. Ces toxines élaborées par le bacille de Klebs-Loeffler sont charriées par le sang, qui les répand dans tout l'organisme, et sont éliminées par les urines.

C'est M. Roux qui a réussi à reproduire expérimentalement les paralysies de la convalescence de la diphtérie, en inoculant à des animaux des toxines diphtériques, privées de tout germe microbien. Ainsi nous voyons que les notions va-

gues de l'ancienne pathologie ont fait place à une nosographie précise. La diphtérie est au début une maladie locale caractérisée primitivement par la fausse membrane qui est l'œuvre propre du bacille de Klebs-Löffler. Mais à une période plus avancée de la maladie, ce sont les toxines élaborées par le bacille qui provoquent toutes les complications : néphrites, paralysies, etc. Ces données scientifiques sont importantes au double point de vue de la prophylaxie et de la thérapeutique curative. Cette découverte donna l'impulsion aux bactériologistes du monde entier qui s'intéressent à la thérapeutique pathogénique des maladies infectieuses.

Puisque le traitement local antiseptique de la diphtérie qui est basé sur la découverte du bacille de Klebs et Löffler n'aboutissait qu'à des résultats insuffisants, les savants furent conduits, par cette découverte de MM. Roux et Yersin, à rechercher une substance qui agisse sur l'organisme en neutralisant la toxine diphtérique. Depuis la découverte du vaccin du charbon par Pasteur, tous les bactériologistes se sont appliqués à prémunir les animaux contre une maladie infectieuse déterminée, en leur inoculant des cultures atténuées du microbe spécifique. Ils ont pris pour guide la méthode de l'atténuation des virus exposée par Pasteur en 1880 en ces termes si précis : « Un virus, dit-il, alors même qu'il est constitué par un microbe, peut, sans un changement très marqué dans sa morphologie générale, être atténué dans sa virulence, conserver celle-ci dans des cultures, produire des germes et sous son nouvel état communiquer une maladie passagère, capable de préserver de la maladie mortelle, propre à l'action de ce virus dans son état naturel. Cette précieuse modification peut se produire par une simple exposition du virus à l'oxygène de l'air ». Ailleurs on a employé la lumière, la chaleur, l'électricité qui peuvent avoir une grande influence sur le microbe, ou on a encore essayé d'atténuer le virus en le faisant passer successivement par plusieurs milieux vivants.

MM. Roux et Behring, chacun de leur côté recherchèrent une substance qui agisse sur l'organisme en détruisant cette

toxine. Comme le tétanos est une maladie qui sévit sur les animaux, cette affection se prêtait mieux à l'expérimentation que la diphtérie. MM. Behring et Kitasato réussirent à conférer l'immunité au lapin à l'égard du tétanos, en inoculant à cet animal des doses progressivement croissantes de toxines atténuées. Le sérum du premier animal rendu réfractaire au tétanos par ce procédé était doué d'un pouvoir immunisant pour d'autres animaux.

Tel est le principe qui a servi de base à la préparation des sérums immunisateurs. Plus tard Behring et Wernick démontrèrent que des doses progressivement croissantes de toxines atténués du bacille de Klebs, sont douées des mêmes propriétés à l'égard du bacille diphtérique.

En nous plaçant maintenant exclusivement au point de vue clinique, nous étudierons successivement :

1° La technique de la sérothérapie ;

2° Les résultats favorables et les accidents de la sérothérapie. Les indications et les contre-indications de cette méthode thérapeutique.

Pour préparer le sérum antidiphtérique, MM. Roux et Nocard ont choisi le cheval pour plusieurs raisons : d'abord, le sérum pur du sang de cheval est inoffensif pour l'homme, en outre, c'est cet animal qui leur a paru le plus facile à immuniser et le plus susceptible de fournir une plus grande quantité de sérum.

La toxine employée pour l'immunisation est extraite de cultures très virulentes développées pendant un mois dans du bouillon alcalin peptonisé à 2 0/0.

Procédé d'immunisation du cheval à l'égard de la diphtérie.

— Pour immuniser un cheval, on lui fait des injections sous-cutanées de toxine pure, en commençant par 1 centimètre cube tous les 5 jours, en augmentant progressivement la dose des toxines, on arrive rapidement à injecter à cet animal 5 centimètres cubes de ce liquide à la fois. Au bout d'un mois, le cheval a acquis à l'égard de la toxine diphtérique une tolérance telle que l'injection de 20 à 30 centimètres cubes

par séance peut être répétée 2 ou 3 fois par semaine, sans déterminer de manifestations morbides.

Afin d'apprécier l'intensité d'action des divers sérums, il était nécessaire de rapporter à une unité toxique chaque culture et le pouvoir antitoxique de chaque sérum. La toxine dont se sert actuellement M. Roux pour immuniser le cheval tue un cobaye de 500 grammes en 48 heures à la dose de $1/10$ de centimètre cube.

Préparation du sérum. — Lorsque le sérum du cheval a atteint un pouvoir immunisant voisin de $1/100000$, on pratique à l'animal une saignée à la jugulaire. (Dire d'un sérum qu'il est actif au cent-millième cela signifie qu'un centimètre cube de ce sérum suffit à immuniser 100 kilogrammes de souris), chaque saignée peut être de 6 litres sans inconvénient pour l'animal et peut se renouveler tous les 20 jours, en ayant soin d'entretenir l'immunisation au moyen de nouvelles inoculations de toxine. Le sang est recueilli dans un flacon stérilisé. Le sérum surnage dans le sang extrait par la saignée au moyen de la pipette stérilisée du Dr Miquel, directeur du laboratoire de diphtérie de la ville, on l'aspire, puis on le répartit dans de petits flacons stérilisés d'une capacité de 10 à 20 centimètres cubes. On y ajoute un petit fragment de camphre, pour prévenir la putréfaction du liquide. Combien de temps le sérum conserve-t-il son pouvoir anti-diphtérique. Des expériences paraissent démontrer qu'au bout de 2 mois il possède encore toute sa puissance ; l'avenir résoudra cette question ou répondra à cette question d'une façon plus précise.

Technique du traitement. — Avant de pratiquer l'injection sous-cutanée de sérum, il est nécessaire de s'assurer par l'examen bactériologique que le malade, auprès duquel on est appelé, est atteint de diphtérie. S'il y a une fausse membrane, on en fait l'examen direct, qui parfois suffit pour révéler la présence des bacilles de la diphtérie ; ils apparaissent sous forme de bâtonnets, qui se décolorent par la liqueur de Gram et sont caractérisés plus par leur mode de groupement (on dirait un paquet d'aiguilles jetées pêle-mêle sur la table) que

par leur forme ; ces bacilles ont sensiblement la même forme que ceux de la tuberculose, mais sont 2 ou 3 fois plus larges, arrondis et souvent légèrement arqués à leurs extrémités. Mais souvent la fausse membrane fait défaut ; dans ce cas, onensemencera les mucosités pharyngiennes et nasales suspectes, sur deux tubes de sérum gélatinisé. Dans la plupart des cas, les colonies de bacilles de la diphtérie se développent dans les 24 heures qui suivent l'ensemencement. Si l'on voit, à la surface du sérum, des colonies d'un blanc grisâtre, arrondies, à contours réguliers, plus opaques au centre qu'à la périphérie, c'est qu'il s'agit vraisemblablement de diphtérie. Mais il serait exagéré de porter un diagnostic négatif toutes les fois qu'il ne se développe pas de colonies de bacilles de la diphtérie après 23 heures de séjour de ces tubes à l'étuve. On a observé au laboratoire de M. le Dr Miquel 3 cas d'angines suspectes de diphtérie qui n'avaient donné lieu à aucun développement de colonies diphtériques après 24 heures de séjour à l'étuve ; c'est seulement après 40 ou 48 heures que de nouveaux examens bactériologiques ont révélé la présence de bacilles de la diphtérie. Il serait donc imprudent de s'abstenir de faire des injections de sérum antidiphtérique à un malade parce que l'ensemencement de ces mucosités n'a pas fourni de colonies de bacilles de la diphtérie après 24 heures de séjour à l'étuve.

On cherchera ensuite si la diphtérie est pure ou associée aux streptocoques, staphylocoques ou coccus Brisou ; ces données bactériologiques sont la base du pronostic et du traitement.

Lorsque le diagnostic de diphtérie est établi d'une manière indiscutable par l'examen bactériologique, on pratique l'injection de sérum antidiphtérique, avec une seringue stérilisable, par exemple celle de Roux, qui peut contenir 20 centimètres cubes de sérum. C'est dans l'hypochondre droit qu'on fait ordinairement les injections sous-cutanées. La région doit être préalablement aseptisée. On injecte de 10 à 20 centimètres cubes de sérum en une seule fois (M. Martin). Si l'angine diphtérique est *pure* et *benigne*, si le pouls se rallen-

tit et se régularise et si en même temps la température s'abaisse vers la normale, on peut se dispenser d'une nouvelle injection. Si l'angine diphtérique est *pure*, mais *grave*, il faut pratiquer une nouvelle injection de 20 centimètres cubes soit en une seule fois, soit en deux fois, le matin et le soir. Si la température reste élevée, on pratique une 3^e injection de 20 centimètres cubes ou de 10 centimètres cubes. — Si l'angine diphtérique est associée à des streptocoques, il arrive souvent que le 3^e jour de la maladie, le pouls et la température subissent une ascension brusque, considérable, et que la respiration s'accélère énormément; il est urgent d'en injecter 10 centimètres cubes de nouveau.

Dans le croup opéré, caractérisé par des colonies pures de bacilles de la diphtérie, on injecte 20 centimètres cubes le 1^{er} jour, la même dose le 2^e jour et 10 centimètres cubes seulement le 3^e jour.

Dans le croup associé à des streptocoques qui est la forme la plus grave, on renouvelle cette dernière dose et parfois on injecte le jour suivant 5 centimètres cubes. Ces indications sont le résumé des observations publiées par M. Martin dans le *Bulletin médical*, 1895. Des nombreuses observations de Roux en France, de Filatoff en Russie, et de Kossel en Allemagne, il ressort que l'action spécifique du sérum antidiphtérique est d'autant plus sûre et plus rapide, que le traitement est plus précocé. — Quel est le maximum de la dose de sérum qu'on puisse injecter dans un but thérapeutique? Les doses moyennes totales de sérum injecté étaient de 40 à 60 centimètres cubes au début de l'application de la sérothérapie, elles ne sont que 30 centimètres cubes actuellement, sauf dans les cas graves. Pourtant nous avons vu M. Variot à l'hôpital Trousseau injecter jusqu'à 120 centimètres cubes à un petit malade atteint de diphtérie. Ce chiffre a été atteint aussi par M. Moizard à l'hôpital des Enfants-Malades. M. Variot cite dans son « *Journal de clinique et thérapeutique infantiles* », 1895 le cas d'un enfant auquel on a inoculé sans danger 200 centimètres cubes de sérum pendant tout le cours de la diphtérie.

Les injections de sérum d'après Roux, sont assez efficaces dans la plupart des cas, pour qu'on n'ait pas recours à la trachéotomie dans le croup « Sous l'influence du sérum, le tirage diminue, puis ne revient que par accès; l'enfant rejette les fausses membranes et au bout de 2 à 3 jours, la respiration redevient normale; en présence d'un enfant qui a du tirage il ne faut pas se presser d'opérer ». Les statistiques récentes sont plus favorables au tubage qu'à la trachéotomie; en outre le tubage a l'avantage de ne pas exposer aux accidents d'une intervention sanglante.

La sérothérapie n'exclut pas certains traitements locaux. M. Roux proscriit tous les badigeonnages avec des substances caustiques ou toxiques. Il supprime l'acide phénique, le sublimé, qui peuvent être avalés par l'enfant et sont autant de causes d'intoxication qui s'ajoutent à la toxine diphtérique dont le corps est imprégné. Mais il conseille trois grandes irrigations par jour avec des solutions boriquées, de l'eau bouillie, ou avec une solution de 50 grammes de liqueur de Labarraque dans un litre d'eau bouillie. M. Moizard fait encore deux attouchements par jour, avec de la glycérine salicylée au 20^e. On prescrit le régime lacté, s'il y a de l'albuminurie. Il est bon de donner aux enfants, dont la déglutition est empêchée par la douleur, des lavements nutritifs d'œufs, de vin ou de lait.

Les effets de l'injection. — Lorsque l'injection de sérum est faite aseptiquement dans le tissu cellulaire sous-cutané, elle n'est pas douloureuse et se résorbe rapidement. M. Moizard ne signale qu'un abcès sur 600 cas. Dans les 24 heures qui suivent l'injection, les fausses membranes deviennent friables, se détergent facilement et ne se reproduisent plus. Il est exceptionnel qu'elles persistent après 70 heures. Les effets du traitement se manifestent d'une façon saisissante. La température s'abaisse promptement, l'état général s'améliore, l'appétit renaît rapidement, l'albuminurie diminue, puis se dissipe.

Dans les cas de diphtérie compliquée par l'association de streptocoques, l'amélioration est moins rapide, la tempéra-

ture ne redevient normale qu'après la 2^e ou la 3^e injection. Cependant M. Legendre (Soc. méd. des hôpitaux, 1894) a signalé une élévation de la température, de quelques dixièmes jusqu'à 2 degrés, qui a persisté environ 12 à 18 heures. Les courbes du pouls et de la température étaient parallèles.

L'injection du sérum n'a aucune action nocive ni sur le cœur, ni sur les reins. D'après 75 autopsies d'enfants traités par le sérum, Kolisko conclut que : 1^o les fausses membranes se détergent plus facilement qu'avant la sérothérapie ; 2^o le sérum n'a aucune influence sur les affections broncho-pneumoniques, sur les dégénérescences graisseuses du cœur et des organes abdominaux ; 3^o les lésions rénales ne diffèrent pas de celles qui avaient été signalées avant l'emploi de la sérothérapie.

Il résulte de ces faits cliniques que l'efficacité du sérum antidiphtérique de Roux et de Behring dans le traitement de la diphtérie est incontestable. Mais comme la plupart des médecins sont d'accord pour cesser les injections de ce sérum dès que la maladie évolue vers la convalescence, on peut se demander si la prescription d'un régime tonique suffit pour assurer la guérison définitive du malade et pour mettre l'entourage à l'abri de la contagion par le bacille de la diphtérie.

La disparition des fausses membranes, le retour de la voix et de la toux à l'état normal, le ralentissement du rythme respiratoire qui est assez marqué pour que l'on ne compte plus que 15 à 16 mouvements respiratoires par minute, au lieu de 30 à 40, l'absence d'albumine dans les urines, l'ensemble de ces symptômes suffit ordinairement à décider le médecin à suspendre l'injection du sérum. Mais il n'est pas rare de voir des enfants guéris en apparence de la diphtérie être une source de contagion pour leur entourage. Comme d'un autre côté, le sérum antidiphtérique agit non pas directement sur le bacille de la diphtérie, mais sur les fausses membranes en exerçant probablement une action trophique sur le système nerveux, il était logique de rechercher si le bacille de la diphtérie persiste à l'état virulent pendant la convalescence dans la bouche, les fosses nasales ou, plus souvent, le long des piliers

postérieurs du voile du palais. Or, le *Mercredi médical* (nov. 1891), relate plusieurs cas, communiqués à la Société médicale de Lyon, sur la contagion de la diphtérie pendant la convalescence. M. Lemoine cite un cas de diphtérie qui s'est produit 53 jours après la guérison définitive d'un enfant qui était venu voir son camarade à 20 kilomètres de distance, M. Bard a observé des faits identiques, il a vu un cas de contagion 100 jours après la guérison d'un malade. M. Mayet relate un cas de contagion survenue longtemps après la convalescence. Ces observations-là ont été faites avant l'application de la sérothérapie à la diphtérie. Nous avons pu, grâce à la bienveillance de M. le Dr Miquel, directeur du laboratoire de bactériologie de la ville de Paris, ajouter à ces 3 observations, plusieurs cas dans lesquels le bacille de la diphtérie a été constaté dans la gorge et les fosses nasales plusieurs semaines après le début de la diphtérie :

Garçon de 3 ans : 21 jours après la guérison apparente persistance du bacille de diphtérie virulent.

Femme 21 ans : 24 jours, *id.*

Fillette 10 ans : 30 jours, *id.*

Garçon 7 ans 1/2 : 43 jours, *id.*

Fillette 7 ans : 43 jours, *id.*

Garçons 4 ans : 2 mois, non virulent.

Bien plus, on a pu constater, dans quelques cas, que l'inoculation aux cobayes de cultures du bacille de Klebs, recueilli dans la gorge de personnes guéries en apparence de la diphtérie, déterminait la mort des animaux en 24 ou 48 heures. Si on parvenait à fixer une moyenne approximative de la limite au delà de laquelle le bacille de la diphtérie cesse d'être virulent dans la gorge des enfants convalescents de diphtérie, ce serait peut-être une indication de faire un lavage antiseptique quotidien de la gorge et des fosses nasales chez tout enfant convalescent de la diphtérie, pendant tout le temps que le bacille risque de persister dans la gorge et de conserver sa virulence.

Une seconde indication qu'on pourrait dès maintenant déduire de ce fait, c'est la création de dispensaires où l'on

pourrait isoler et par conséquent observer les convalescents de la diphtérie. D'ailleurs, nos maîtres MM. Variot et Sevestre, ont insisté sur l'urgence qu'il y a de créer des asiles de convalescence pour les diphtériques. M. le professeur Grancher avait déjà attiré l'attention sur les services que pourraient rendre ces asiles au point de vue prophylactique. La clinique confirme les données de la bactériologie, en nous montrant que le sérum n'a pas d'action *germicide* contre le bacille de Lœffler ; en outre, comme la proportion des paralysies diphtériques n'a pas diminué, malgré les injections de sérum antidiphtérique, ce sérum n'est pas non plus *antitoxique*. Le seul fait acquis est qu'il favorise considérablement la détersion des fausses membranes et qu'il relève rapidement l'état général.

Quels sont les résultats de la sérothérapie dans la diphtérie ?
Pour apprécier la juste valeur de ce traitement, et montrer que tous les arguments invoqués contre cette méthode thérapeutique sont impuissants, il est nécessaire de donner une statistique complète sur l'abaissement de la mortalité dans la diphtérie depuis l'application de la sérothérapie. Nous rappellerons la statistique de M. Roux parce qu'elle repose sur des observations cliniques recueillies à l'hôpital des Enfants-Malades et à l'hôpital Trousseau. Nous donnerons ensuite la statistique comparée des résultats de la sérothérapie dans les principales villes de l'Europe. Le traitement par le sérum antidiphtérique a été appliqué par M. Roux, avec le concours de MM. Martin et Chaillou, dans 300 cas, à l'hôpital des Enfants-Malades, de février à juillet 1894. Pendant les quatre années 1890, 1891, 1892, 1893, 3791 enfants étaient entrés au pavillon de la diphtérie ; ils avaient fourni 2029 décès, soit une moyenne de 51,71 0/0. Du 1^{er} février au 24 juillet 1894, les injections de sérum antidiphtérique ont été faites chez 488 enfants parmi lesquels on n'a relevé que 109 décès. La mortalité a donc atteint le chiffre de 24 0/0. Toutes les conditions étant restées les mêmes, la différence entre 51,71 0/0 et 24,5 0/0 mesure le bénéfice attribuable au traitement. Il suffit de comparer ces chiffres pour être frappé de

l'abaissement considérable de la mortalité, depuis l'institution de ce traitement.

Pendant les mêmes mois de la même année entraient à l'hôpital Trousseau 520 enfants, qui n'avaient pas reçu de sérum, il en est mort 316 ; en d'autres termes, la mortalité s'élevait à l'hôpital Trousseau à 60 0/0, tandis qu'elle s'était abaissée à 24,5 0/0 à l'hôpital des Enfants-Malades à la même époque. On ne peut donc pas invoquer l'influence du génie épidémique des anciens auteurs, pour expliquer l'augmentation considérable du nombre des guérisons à l'hôpital des Enfants-Malades. Pour préciser davantage, nous ferons la statistique comparée de la mortalité dans les angines diphtériques et dans les croups trachéotomisés, qui sont toujours plus graves. La mortalité moyenne des angines diphtériques à l'hôpital des Enfants-Malades de l'année 1890 à 1894 a été 35 pour 100. A partir de l'époque à laquelle on a commencé à faire des injections de sérum, de février à juillet 1894, la mortalité a été de 12 pour 100. Pendant le même temps à l'hôpital Trousseau où l'on n'avait pas encore appliqué le sérum antidiphtérique, à 32 pour 100. Il est évident que dans les cas de diphtérie compliquée de l'association de streptocoques, la mortalité est plus forte que dans les cas de diphtérie simple.

Les croups non opérés guérissent facilement ; ceux qui ont été opérés donnent, malgré le traitement, une mortalité relativement forte, surtout s'il y a, dans les fausses membranes, association de streptocoques. Le traitement par le sérum a, du reste, pour effet de restreindre singulièrement les indications de la trachéotomie. Pendant les années 1890, 1891, 1892, 1893, la mortalité moyenne par croups opérés, à l'hôpital des Enfants-Malades, a été de 73,19 0/0. Pendant les mois de traitement par le sérum, de février à juillet 1894, la mortalité a été 49 0/0. Pendant le même temps à l'hôpital Trousseau, elle était, sans emploi du sérum, de 86 0/0. Ces chiffres, sont les meilleurs arguments en faveur de la sérothérapie. Les statistiques relatives à la mortalité de la diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades ne fait pas entrer en

ligne de compte les enfants admis au pavillon de la diphtérie pour les angines pseudo-diphtériques. Mais il n'est pas rare d'observer des angines à fausses membranes et des accidents simulant le croup déterminés par un autre microorganisme que le bacille de Klebs-Lœffler. Ces affections sont ordinairement suivies de guérison. MM. Martin et Chaillou en ont observé 79 cas avec un seul décès ; et M. Tezenas à Lyon en a relaté 146 cas avec 3 décès. MM. Roux et Yersin ont constaté qu'un quart des enfants qui entrent au pavillon n'ont pas la diphtérie.

Il faut donc éliminer de la statistique tous ces cas qui donneraient une idée exagérée des résultats favorables de la sérothérapie. Puisque parmi les enfants auxquels on a appliqué les injections du sérum, 128 n'étaient pas atteints de diphtérie et qu'en outre 20 d'entre eux sont morts à leur entrée à l'hôpital, le chiffre 448 se trouve réduit à 300. Sur ces 300 enfants diphtériques, traités par le sérum, il n'y a eu que 78 décès, c'est-à-dire une mortalité de 26 0/0. Les travaux antérieurs de MM. Roux et Yersin, de MM. Martin et Chaillou ont établi que, dans le même hôpital, la mortalité des enfants atteints de diphtérie constatée par l'examen bactériologique, était environ de 50 0/0. De la comparaison de ces chiffres rectifiés et de ces cas réduits à des diphtéries authentiques, on peut conclure à l'efficacité de la sérothérapie dans cette maladie.

Voici les chiffres publiés dans différents pays sur la proportion des guérisons et des décès.

	MALADES	DÉCÈS	POURCENTAGE
Vienne.	237	54	22,8
Autriche-Hongrie. . .	481	72	14,9
Berlin	1109	193	17,4
Allemagne	277	41	14,8
Italie	90	13	13,4
Hollande	14	1	7,1
Angleterre	1190	278	28,3
France	498	61	13
	3888	716	18,4

La comparaison de ces statistiques basées sur les observa-

tions prises dans les principales villes de l'Europe prouve suffisamment les effets favorables de la sérothérapie sur la diphtérie. On peut espérer que des observations plus nombreuses sur les effets de cette méthode thérapeutique permettront d'en régler l'application d'une manière encore plus précise, s'il est possible. L'attention qui a été attirée tout particulièrement sur cette maladie, grâce à la sérothérapie, suscite des recherches nouvelles sur les remèdes adjuvants de cette affection : ainsi l'application fréquente du tubage perfectionné et simplifié par l'énucléation (Bayeux). Le séjour des enfants après l'injection du sérum, dans une chambre de vapeur d'eau (Variot) a aussi contribué notablement à améliorer le pronostic de la diphtérie ; enfin, les résultats de la sérothérapie appliquée à la diphtérie sont assez encourageants pour permettre d'espérer dans un temps proche d'obtenir de bons résultats de l'application de cette méthode au traitement des maladies infectieuses.

Voici d'ailleurs quels sont les résultats de la sérothérapie dans un des hôpitaux d'enfants de Moscou d'après les statistiques données par le professeur Filatoff, professeur de clinique infantile à Moscou.

Cette statistique porte sur cent cas de diphtérie, décrits dans son mémoire de 1895 dont voici les conclusions :

1° La sérothérapie diminue sensiblement la mortalité. En effet, nous pouvons prendre comme terme de comparaison la statistique du professeur Sergeef à la même clinique depuis 1891 jusqu'en 1895, et qui accuse une mortalité de 47 0/0 avant l'application de la sérothérapie. Avec la nouvelle méthode la mortalité dans la diphtérie est tombée à 19 0/0.

2° L'action du sérum est surtout manifeste dans l'angine diphtéritique pure ; sur 30 cas, 30 guérisons elle est moins favorable dans les angines avec association microbienne — mortalité 10 0/0, et encore moins favorable dans la diphtérie à streptocoques où l'on a 28 0/0 de décès.

3° Plus tôt on intervient, plus les résultats sont certains et plus l'évolution de la forme bénigne en forme maligne est

entravée. Avant la sérothérapie on avait 60,9 0/0 de croup, actuellement, 28 0/0.

4° La sérothérapie abrège la durée de la maladie, fait tomber les fausses membranes et abaisse la température jusqu'à la normale.

5° L'albuminurie se rencontre plus rarement lorsqu'on fait de la sérothérapie et elle apparaît plus tardivement. Le tant pour cent est tombé de 20,5 0/0 à 16 0/0 ;

6° La sérothérapie est inoffensive, les divers érythèmes, la fièvre, les douleurs articulaires sont des troubles passagers qui ne durent pas plus de 8 jours en général, le chiffre en est de 19 0/0 ;

7° La sérothérapie n'empêche pas les paralysies, mais celles-ci ne se rencontrent pas plus fréquemment qu'auparavant et sont le plus souvent légères ;

8° Les récidives de l'angine diphtéritique ne sont pas plus fréquentes qu'auparavant.

D'après Klatsckine la congélation ne diminue pas le pouvoir actif du sérum ; aussi du sérum de Behring, envoyé de St-Petersbourg à Tobolsk en Sibérie s'est trouvé à un froid de 50° centigrades et par suite congelé, malgré cette modification de son état physique, il a donné 3 guérisons sur 3 cas.

Les accidents de la sérothérapie peuvent tenir à deux facteurs, soit à un défaut d'asepsie des instruments ou de la peau, soit à une propriété du sérum injecté.

Le sérum de certains chevaux en effet paraît doué d'un pouvoir toxique qui se traduit par une élévation de température, 39 environ et plus.

En outre on a observé des manifestations précoces ou tardives, accompagnées ou non de phénomènes généraux dans quelques cas d'arthropathies qui simulent une poussée de rhumatisme articulaire aigu. Parmi les éruptions cutanées la plus fréquente est l'urticaire ; puis on peut observer un érythème scarlatiniforme ou polymorphe et très exceptionnellement le purpura.

M. Legendre a vu survenir à la suite d'injections du sérum de Roux de la diarrhée fétide, des vomissements réitérés et

des phénomènes de dépression et d'excitation du système nerveux.

M. Mendel a rapporté un cas d'exanthème hémorragique généralisé et un cas d'épistaxis profuse. M. d'Astros de Lyon a fait une communication en son nom et celui de son interne Engelhard sur l'influence du sérum sur les fonctions menstruelles : appliqué au moment des règles le traitement sérothérapique les augmente, dans l'intervalle des règles, il les provoque. L'hémorrhagie utérine survient le lendemain de l'injection ou les jours suivants. La coïncidence de cette métrorrhagie avec l'application d'une éruption cutanée est à signaler. Il y aurait à se demander si ce traitement ne pourrait avoir une influence abortive.

Sur 231 cas qu'il a observés lui-même, M. Moizard, n'a constaté que des accidents peu graves et peu fréquents attribuables aux injections de sérum antidiphtérique. Cependant au mois de juillet 1895, M. Moizard a présenté à la Société médicale des hôpitaux (*Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 1895) un cas de mort survenu à la suite d'injection de sérum préventif chez un enfant reconnu non diphtérique par l'examen bactériologique.

Voici du reste l'observation in extenso.

« Il s'agit d'une fille de 6 ans, dont la sœur atteinte d'une angine diphtérique légère (diagnostic vérifié par l'examen bactériologique), avait guéri à la suite d'une injection de 10 centimètres cubes de sérum, au commencement d'avril 1895.

Le 30 avril, l'enfant, qui était sujette à des amygdalites fréquentes, est prise d'une angine d'apparence herpétique, mais avec réaction fébrile très modérée. Le 2 mai les lésions pharyngées se sont accentuées ; on peut voir, sur les 2 amygdales des fausses membranes d'aspect blanc grisâtre, envahissant un peu la paroi postérieure du pharynx. En présence du nouvel aspect de cette angine qui lui avait paru d'abord herpétique, mais que la faible réaction fébrile qui l'accompagnait avait fait considérer comme suspecte. M. le Dr Bouchard pense qu'il s'agit plutôt de diphtérie, en raison surtout

de la diphtérie de la sœur de la malade qui avait cependant été isolée dès le début. Un ensemencement est pratiqué et sans attendre le résultat de l'examen bactériologique, qui démontre qu'il ne s'agissait pas de diphtérie, une injection de 10 centimètres cubes de sérum est pratiquée.

Un traitement local avait été institué dès le début par des attouchements au collutoire salicylé et des grandes irrigations nasales et buccales avec de l'eau boriquée. Le lendemain le 3 mai, la gorge est très améliorée, la température est normale. L'enfant s'alimente et la guérison semble devoir être complète dans quelques jours. Le 5 mai, il n'y a plus trace d'exsudat sur l'amygdale, l'enfant se lève et continue de s'alimenter. Le 6, le 7, le 8, dans la matinée la situation continue d'être excellente; l'enfant est considérée comme guérie de cette angine non diphtérique, qui a évolué en 5 jours, du 30 avril au 4 mai. On note seulement, le 6 mai, quatre jours après l'injection, une légère douleur dans l'épaule gauche, qui disparaît le lendemain.

Le 8 mai, au soir, six jours après l'injection la situation change brusquement, sans cause appréciable. La température axillaire s'élève à $39^{\circ}4$; l'enfant vomit à plusieurs reprises, il survient de la diarrhée, et les selles présentent cette fétidité qui a été notée chez beaucoup de malades traités par les injections. La situation reste la même le 9 mai. La fièvre est toujours violente ($39^{\circ}4-40^{\circ}$), l'enfant est abattue, par moment cependant un peu d'agitation se montre. Elle continue d'uriner, et il n'y a pas d'albumine. L'urine est absolument normale, et l'examen attentif de tous les appareils ne permet pas de préciser la cause des accidents fébriles intenses qui existent chez la malade. C'est le 10 mai, 36 heures après le début des accidents, que je suis appelé par le Dr Bouchard à examiner l'enfant. La température est toujours très élevée ($40^{\circ}2$) le matin. La nuit a été agitée, la langue est saburrale, l'haleine fétide; la gorge ne présente même plus de rougeur, elle est absolument normale. L'examen de tous les appareils est négatif; l'urine ne contient pas d'albumine. En découvrant le ventre de l'enfant, je constate au niveau de

l'hypochondre gauche, au point où l'injection a été pratiquée 8 jours auparavant, une éruption urticarienne, vainement recherchée jusqu'alors par M. Bouchard, et qui s'étend sur la moitié du ventre ou à peu près. J'annonce à la famille qu'il s'agit d'accidents causés par le sérum, accidents intenses, graves même, que l'éruption constatée sur le ventre va se développer et probablement se généraliser en raison de la température élevée de l'enfant, mais je la rassure de mon mieux, me basant sur l'absence d'albumine, qui indique l'intégrité des reins, permet d'espérer la facile élimination des toxines, et sur les cas nombreux que j'ai déjà observés, où la guérison a toujours été la règle, quelle qu'ait été la gravité des symptômes. Dans la soirée, en effet, l'éruption se généralise, mais ne conserve pas les caractères de l'urticaire. Elle devient polymorphe, avec de grands placards scarlatini-formes par place, séparés par des éléments papuleux très nombreux, prenant en un mot tous les caractères de l'érythème toxique aujourd'hui bien connu, déterminé par le sérum.

La température est toujours très élevée (40°5), l'enfant est très abattue ; l'urine, examinée de nouveau dans la soirée du 10 mai, contient pour la première fois, une petite quantité d'albumine. Le 11 mai, l'éruption est généralisée (39°8 le matin, 40°2 le soir), l'état général reste le même, alternatives d'agitation et de dépression, la malade urine, et la proportion d'urine n'est pas plus considérable. Malgré quelques vomissements, l'enfant prend du lait en assez grande quantité, et, somme toute, malgré l'élévation de la température et la généralisation de l'éruption, il y a ce jour-là tout lieu d'espérer que, comme dans les cas précédemment observés, les accidents s'atténueront et disparaîtront.

Mais brusquement, le 12 mai, à 5 heures du matin, après une nuit très agitée, apparaissent des convulsions généralisées. Rappelé auprès de la malade, je la trouve, trois heures après le début des accidents nerveux, dans un état comateux, les membres fréquemment agités de secousses cloniques ; les pupilles sont dilatées, le regard fixe, il n'y a pas de stra-

bisme. Les mouvements respiratoires sont irréguliers, le pouls très fréquent de plus en plus faible. L'enfant succombe à 9 heures du matin, 4 heures après le début des accidents. »

Il est regrettable que cette observation n'ait pas été suivie d'autopsie et que l'examen bactérioscopique n'ait été fait qu'au point de vue du bacille de Klebs sans qu'on ait songé à rechercher d'autres micro-organismes, en particulier le streptocoque. En effet, il n'y a que trois hypothèses possibles sur la cause de cette mort : ou bien cette issue fatale a été la conséquence de l'*injection de sérum antidiphtérique*, ou bien elle a été causée par un germe infectieux distinct du bacille de la diphtérie, ou elle a été causée par une susceptibilité particulière de l'enfant à l'égard du sérum.

Pour que la première hypothèse soit vraisemblable, il est nécessaire que l'examen bactériologique ait révélé l'absence de microbe infectieux, en particulier du streptocoque.

La gravité des angines à streptocoques est bien connue. Or, dans ce cas, il est difficile de se prononcer sur la cause des accidents graves ou mortels consécutifs à l'injection de sérum préventif.

A l'appui de cette idée, nous citerons une observation inédite qui nous a été communiquée grâce à la bienveillance de M. Marfan, médecin des hôpitaux, agrégé de la Faculté de Paris.

OBSERVATION.

Service de M. MARFAN aux Enfants-Malades.

La nommée Dufour, âgée de 10 ans.

Entrée le 7 août 1895,

Pas d'antécédents héréditaires. Née à terme ; élevée à la cuillère.

L'enfant se développe bien, et est vigoureuse.

A 5 ans, rougeole.

A 6 ans, angine aiguë simple (Hôpital Trousseau).

Le 24 juillet, elle entre au pavillon de la diphtérie aux Enfants-Malades. On lui injecte 20 centimètres cubes de sérum de Roux. L'examen bactériologique révèle l'absence de bacilles de Loeffler mais la présence de streptocoques.

Elle sort le 4^{er} août.

6 août. — L'enfant se plaint de douleurs dans la tête, dans le genou, les épaules, l'éruption apparaît aux avant-bras.

7. — Elle entre à l'hôpital.

L'éruption siège sur toute l'étendue des deux membres inférieurs, principalement au niveau de leurs faces antérieures et extérieures, aux membres supérieurs, à la partie inférieure de l'abdomen. Il y a quelques taches au thorax et sur la jambe droite. Taches rose pâle, confluentes ou laissant entre elles de petits espaces de peau, parfois disposées en cercles réunis de 4 à 6, de diamètre circonscrivant un petit espace de peau saine. Au toucher ces taches sont légèrement surélevées et veloutées. Douleurs assez vives dans le genou, les épaules, les coudes. Pas de gonflement articulaire.

8. — L'éruption n'a pas varié.

Douleurs articulaires augmentées.

Chaîne de ganglions peu volumineux le long du bord du trapèze droit, jusqu'à l'angle de la mâchoire, avec douleurs très intenses empêchant le moindre mouvement du cou, et hyperesthésie cutanée de la région.

Albumine dans les urines.

Langue blanche, pas de diarrhée.

On administre 0 gr.04 de calomel; lait.

9. — Eruption considérablement pâlie ou disparue en plusieurs points. Pas d'albumine. Pas de modifications des douleurs.

10. — Disparition complète de l'éruption et des douleurs. Mouvement du cou; on sent les ganglions, peu douloureux à la pression. Pas d'albumine, langue normale.

14. — L'enfant sort guérie.

Les accidents dans ce cas étaient-ils causés par le sérum ou par le streptocoque ou attribuables à une susceptibilité particulière de l'enfant à l'égard du sérum? Il est difficile de se prononcer sur la cause de la mort dans les conditions où elle est survenue.

Peut-être serions-nous plus affirmatif si l'on avait déjà publié plusieurs cas de mort causés par des injections de ce sérum préventif, dans des cas d'angines reconnues à l'examen bactériologique ni diphtériques ni streptococciques.

Néanmoins comme la constitution clinique du sérum antidiphtérique n'est pas encore fixée et qu'elle diffère probablement un peu suivant le cheval auquel il est emprunté, nous croyons qu'il est prudent d'être très réservée, sur l'emploi des injections préventives de sérum antidiphtérique et nous nous rallions volontiers à l'opinion de M. Legendre sur ce point. M. Legendre est d'avis de ne pas injecter du sérum

avant que le diagnostic bactériologique ait été établi ; sauf dans les cas de danger imminent et surtout dans le croup. « Car c'est seulement en cas de diphtérie prouvée que je me crois le droit de mettre en balance un danger certain et un danger hypothétique ». M. Lebreton est de même avis.

De plus de l'ensemble de faits, il résulte qu'on n'est autorisé à pratiquer l'injection préventive des personnes, enfants ou adultes, exposés à être en contact avec un malade atteint de diphtérie que si l'examen bactériologique révèle le bacille de Klebs-Löffler à l'état latent dans la gorge ou les fosses nasales.

La dose des injections préventives serait de 5 centimètres cubes de sérum pour les enfants de moins de 10 ans et de 10 centimètres cubes au-dessus de cet âge. Dans les cas où le traitement est curatif, si après une amélioration assez marquée pour motiver la suspension des injections, on voit survenir une élévation de température sans raison appréciable, il y a lieu de faire une nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum. Quelles sont les contre-indications de ce traitement ?

Les injections de sérum antidiphtérique sont contre-indiquées. Dans les cas exceptionnels où les troubles causés par la résorption des toxines du bacille Klebs-Löffler se manifestent avant la convalescence, suivant M. Moizard lorsque toute manifestation pharyngée ou laryngée a disparu, s'il existe une albuminurie persistante causée par une néphrite, le sérum n'a aucune utilité. Les injections de sérum sont aussi contre-indiquées lorsqu'après la disparition des accidents diphtériques, il survient de la broncho-pneumonie ; on n'y aura pas non plus recours dans la diphtérie toxique d'emblée.

De ces faits il résulte que si dans quelques circonstances, qui ne sont pas encore bien précisées, il est prudent de s'abstenir des injections de sérum antidiphtérique, dans la grande majorité des cas cette méthode thérapeutique a donné des résultats merveilleux.

La sérothérapie dans les affections à streptocoques.

L'application de la sérothérapie aux affections à streptocoques nécessite l'immunisation préalable de l'animal qui doit fournir un sérum préventif et curateur. Si le principe de cette méthode est le même que dans les maladies précédentes, les procédés employés pour atteindre le même but diffèrent par quelques particularités.

Dès le 25 octobre 1890, M. Roger annonçait à la Société de biologie qu'il avait conféré l'immunité relative au lapin en inoculant sous la peau de l'oreille de cet animal 0,01 centimètre cube de sérum d'un lapin vacciné avec une culture virulente de streptocoques ; il ne se développa au point d'inoculation qu'un érysipèle bénin rapidement suivi de guérison.

Lorsque MM. Toussaint, Klebs et Chauveau eurent soutenu contre Pasteur l'idée de vacciner avec des cultures stérilisées, M. Roger fit des essais pour obtenir un vaccin anti-streptococcique à l'aide d'une culture streptococcique filtrée sur porcelaine, il constata qu'à la suite d'injections au lapin de cette culture filtrée, la résistance de l'animal était diminuée ; il eut ensuite l'idée de recourir à des cultures filtrées et chauffées à 110°. Des lapins reçurent par kilogramme 5 à 30 centimètres cubes de cette culture, il put ensuite leur injecter des cultures virulentes sans que ces animaux succombent ; après les inoculations aucun des témoins n'a survécu.

Cette découverte expérimentale de la sérothérapie anti-streptococcique fut confirmée par Mironoff, Gromakowsky. Ces expériences ont conduit ces auteurs aux conclusions suivantes : « Le sérum de ces animaux vaccinés a la triple propriété de retarder le développement des bactéries, de modifier leurs formes, de troubler leurs fonctions. Bien plus, le sérum des vaccinés peut dépouiller les microbes de leur virulence » (*Société de biol.*, 1895, p. 124).

La fréquence des affections à streptocoques et la gravité particulière de quelques-unes d'entre elles, ne tarda pas à diriger l'attention des médecins vers l'application de ces données expérimentales à la clinique. Les maladies d'origine streptococcique sont en effet nombreuses : le panaris, le phlegmon, la scarlatine, certaines angines, la phlébite, quelques broncho-pneumonies surtout fréquentes dans le premier et le deuxième âge, l'érysipèle, l'infection puerpérale, sont autant d'affections causées par le streptocoque. Mais de toutes ces maladies, ce sont l'érysipèle et la fièvre puerpérale qui sont les plus redoutables. Avant l'application de l'antisepsie en chirurgie et médecine, la fièvre puerpérale faisait de nombreuses victimes. Malgré l'application la plus rigoureuse de l'antisepsie aux nouvelles accouchées, l'infection puerpérale est encore une cause assez fréquente de mort, puisque la statistique de la ville de Paris relève 3.000 cas de mort en 10 ans depuis 1884 jusqu'à 1893.

Si l'érysipèle est en général plus bénin on n'en compte pas moins encore de 2.000 cas dans le même espace de temps. Ce qui fait la gravité de l'érysipèle ce n'est pas tant l'affection à streptocoques que la diminution de résistance de l'organisme causée par une maladie chronique antérieure, le plus souvent par une affection du cœur, du foie et du rein. Pour répéter l'expression de notre maître, M. le professeur Landouzy, on ne meurt pas de l'érysipèle, mais à propos de l'érysipèle. Il est intéressant de signaler que ce sérum exerce particulièrement son action curatrice dans les cas où l'organisme aurait été incapable de triompher d'une infection streptococcique, qui s'était greffée sur une malade débilitée par une affection antérieure. La fréquence et la gravité de ces deux maladies dans l'espèce humaine sont les raisons pour lesquelles les expérimentateurs ont songé à appliquer le sérum antistreptococcique à la clinique.

Le 23 février 1895, M. Marmorek annonçait à la Société de biologie qu'il avait obtenu un sérum préventif et curatif à l'égard des affections streptococciques. Il n'a pas utilisé directement le sérum des lapins immunisés contre le streptoco-

que, parce qu'il a jugé ce sérum trop peu actif pour donner des résultats suffisants en clinique. Son but était d'exalter le plus possible la virulence du streptocoque, parce que ce microbe acquiert souvent chez l'homme une virulence excessive. Voici d'ailleurs les idées qui lui ont servi de guide dans la préparation du sérum antistreptococcique. « En règle générale l'état réfractaire est en proportion de l'intensité de l'inoculation vaccinale. Cependant l'immunité ainsi acquise n'est que relative ; elle est suffisante contre un virus donné, mais elle ne résiste pas à un virus beaucoup plus nocif ; de sorte que si l'on veut avoir un sérum utile contre tous les streptocoques, il faut pousser l'immunisation des animaux à un degré tout à fait inconnu des expérimentateurs qui nous ont précédé » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juil. 1895). Pour donner à cette méthode thérapeutique un caractère de précision absolu, il serait nécessaire de fixer la limite moyenne au delà de laquelle le degré d'immunisation d'un animal déterminé commence à être dangereux pour l'homme.

M. Marmorek fait une culture en bouillon d'un streptocoque retiré d'une angine, puis il ensemence le sang d'un lapin qui a succombé à une injection intraveineuse de cette culture ; il fait cet ensemencement sur un mélange de 2 parties de sérum humain et de 1 partie de bouillon de viande peptonisé à 10/0. Cette 2^e culture est inoculée à un 2^e lapin, qui mourut 18 heures après l'injection ; le sang de ce 2^e animal est cultivé de la même manière et cette 3^e culture est inoculée à un 3^e lapin qui meurt plus rapidement encore ; ainsi par 30 passages alternatifs à des lapins successifs, il obtient une culture d'une virulence telle qu'elle tue les animaux à 1 cent milliardième de centimètre cube. Ce but atteint, il réussit à immuniser l'âne et le cheval contre un streptocoque aussi virulent. C'est en inoculant des doses de plus en plus élevées à des intervalles de temps assez longs qu'il atteint ce résultat. Il est nécessaire de commencer par des doses de cultures qui ne dépassent pas 1 centimètre cube et d'espacer assez les inoculations pour n'obtenir un sérum actif qu'au bout de 6 mois environ. Avant d'utiliser le sérum, il attend que 3 ou 4 se-

maines se soient écoulées à partir de la dernière inoculation pour que toute réaction fébrile ait cessé.

Le pouvoir préventif de ce sérum obtenu à l'aide de cultures virulentes — ce qui le différencie du sérum antidiphtérique préparé uniquement à l'aide des toxines — a une valeur immunisante égale à 1/30000. Il est si actif qu'un lapin de 1500 grammes auquel on inocule 2/10 de centimètre cube de ce sérum tolère sans accuser des troubles morbides, 12 ou 18 heures après, une dose 10 fois plus forte que la dose mortelle du virus streptococcique.

Ces résultats expérimentaux étaient si satisfaisants que M. Marmorek fit l'application du sérum anti-streptococcique à la clinique.

C'est dans le service de M. Chantemesse qu'il fit ses premiers essais thérapeutiques.

Sur 300 cas d'érysipèle traités par cette méthode thérapeutique, 150 cas bénins furent suivis de guérison. Sur les 150 autres cas de moyenne gravité, 3 seulement furent mortels : dans l'un de ces cas l'érysipèle était survenu chez un cardiaque, un autre avait évolué chez un brightique : le 3^e malade succomba à la chute qu'il fit en se jetant par la fenêtre, dans un accès de délire.

Ces injections influent surtout sur la courbe de la température qui de 39° ou 40°5 avant l'inoculation du sérum s'est abaissée à 37°, 3 jours après le début du traitement. Le pouls suit la marche parallèle à celle de la température. L'amélioration de l'état général est très marquée.

M. Marmorek injecte au malade d'emblée 10 centimètres cubes, parfois même 20 centimètres cubes quand la situation est très grave, 24 heures après il fait une 3^e injection de 10 centimètres cubes de sérum. Il a pu injecter sans inconvénient à une même malade jusqu'à 120 centimètres cubes de ce sérum en 10 jours. L'application de ce sérum a été faite à d'autres affections à streptocoques dans le service de M. Bar, Cuffer, Pozzi, Dieulafoy.

Mais de toutes les maladies, c'est l'application de ce traitement à l'*infection puerpérale*, qui est la plus intéressante en

raison de la gravité de cette affection, sur 15 malades atteintes d'infection puerpérale auxquelles on a fait des injections de ce sérum, 7 cas causés par une infection streptococcique pure ont été suivis de guérison, 3 cas dans lesquels le streptocoque était associé au bacterium coli commune se sont terminés par la mort; sur les 3 derniers cas d'infection puerpérale à streptocoques associés à des staphylococcus dorés ou blancs, 2 se sont terminés par la mort. Pour donner une idée de l'influence exercée sur l'évolution de cette maladie par des injections de ce sérum nous citons l'observation recueillie dans le service de M. Cuffer à l'hôpital Necker.

Obs. I. « Il s'agit d'une femme infectée depuis 19 jours, qui avait, au moment de l'intervention, de l'endocardite, de la péricardite, de la congestion pulmonaire avec pleurésie, une arthrite, en même temps qu'une suppuration du col de l'utérus riche en streptocoques. Dès la 1^{re} injection l'état général s'améliore. L'albuminurie disparut, les lésions cardiaques et pulmonaires rétrocédèrent, en un 1 mois la malade se rétablit, elle avait reçu 280 grammes de sérum ».

Obs. II. Se rapporte à une affection aiguë. La malade avait eu le premier frisson 3 jours avant. L'utérus et le vagin sont tapissés de fausses membranes contenant des streptocoques purs, le ligament droit est infiltré, et forme une tumeur de la grosseur d'une tête d'homme. Température 40°5. Urine chargée d'albumine. La femme a des hallucinations de l'ouïe et de la vue (folie puerpérale). Après une seule injection de 15 centimètres cubes tous les symptômes s'amendèrent. On emploie en tout 45 centimètres cubes de sérum et 15 jours plus tard, on put inciser la tumeur sans y trouver de pus. A la sortie de la malade, l'infiltration du ligament large, très réduite était encore sensible ».

Ces injections de sérum antistreptococcique trouvent aussi leur application en chirurgie. M. Pozzi a rapporté à la Société de chirurgie (10 juillet 1895) l'observation d'une infection consécutive à une hystérectomie abdominale qui a été enrayée par ce sérum. Lorsque le nombre des guérisons déterminées par les injections de sérum sera assez élevé pour qu'on ne puisse plus mettre en doute l'innocuité absolue de ce sérum, il ne serait pas étonnant de voir un traitement antiseptique interne constitué par des injections de sérum antistrep-

tococcique préventif être institué à côté des précautions antiseptiques externes d'un usage courant avant l'opération. Nous avons cru devoir rappeler cette idée émise par M. le Professeur Landouzy dans son cours de thérapeutique, si l'idée n'a pas encore été appliquée, il est très vraisemblable qu'elle ne tardera pas à être réalisée dans la pratique. Les injections de ces sérums qui ont été pratiquées dans plusieurs cas d'angines diphtériques associées aux streptocoques sont d'une interprétation difficile ; les effets favorables qu'on en a obtenus dans les angines pseudo-membraneuses à streptocoques purs sont incontestables. Ces injections influent surtout la courbe de la température qui de 39° ou 40° avant l'inoculation du sérum s'est abaissée à 37°, 3 jours après le début du traitement. Le pouls suit la marche parallèle à celle de la température. L'amélioration de l'état général est très marquée.

Dans cette forme d'angines la chute des fausses membranes s'effectue aussi vite que celle de l'exsudat diphtérique sous l'influence du sérum antidiphtérique.

En même temps que M. Marmorek faisait des applications cliniques de son sérum obtenu à l'aide de cultures d'une virulence extrême, MM. Charrin et Roger poursuivaient leurs recherches dans le même but, mais par des procédés différents. Ces deux expérimentateurs immunisaient un mulet de la façon suivante : « des cultures de streptocoque de l'érysipèle ont été faites dans du bouillon ; au bout de 10 jours le liquide a été concentré au bain-marie et réduit à 1/10 de son volume primitif, on l'a ensuite porté à l'autoclave à 115° sans l'avoir filtré ; de cette façon on conserve les cadavres des microbes et leurs toxines. Le mulet a reçu dans une veine 8 injections de 30 centimètres cubes chacune à 15 jours d'intervalle. On a donc introduit en tout 240 centimètres cubes représentant 2.400 centimètres cubes de culture stérilisée, 15 jours après la dernière, nous avons recueilli du sang et après avoir constaté que le sérum de cet animal était curateur, comme le sérum des lapins vaccinés, après avoir fixé les doses inoffensives, nous nous sommes cru autorisé

à faire une tentative sur l'homme » (*Soc. de Biologie*, 23 févr. 1895, p. 124, 125).

C'est tout d'abord contre la septicémie puerpérale qu'ils ont dirigé leurs efforts (13 cas traités).

Dans 10 cas, le sérum a été employé en quantité suffisante, c'est-à-dire à une dose variant entre 30 et 20 centimètres cubes répartie en plusieurs injections. Chez ces 10 malades l'affection s'est terminée par une guérison rapide. Un cas de mort (cas très grave avec lésions très marquées au niveau des annexes).

Parmi les cas ayant guéri, il y en a un où la malade fut injectée au moment où son état était d'une gravité extrême, elle reçut 300 centimètres cubes de sérum; elle a été revue 6 mois plus tard et n'avait présenté à aucun moment des troubles consécutifs.

Dans 2 autres cas, le sérum a été injecté en quantité insuffisante, aussi dans l'un des 2 cas la terminaison fatale n'a pas été évitée.

Dans l'autre cas, malgré l'intensité de lésions locales (gangrène de la vulve avec fausses membranes, lymphangite pelvienne) et la marche subaiguë de l'affection la maladie a guéri en 3 semaines.

Septicémie chirurgicale, 3 cas traités par le sérum, 3 guérisons.

D'après M. Royer on peut injecter 60 centimètres cubes de sérum par jour sans aucun inconvénient.

Il est remarquable de constater que les effets obtenus par MM. Charrin et Roger à l'aide de leur sérum antistreptococcique concordent sensiblement avec les résultats du sérum de M. Marmorek.

Pour donner une idée des modifications imprimées à la maladie par les injections de ce sérum nous reproduirons l'observation suivante publiée par M. Charrin et Roger (*Soc. de Biol.*, 23 fév. 1895).

Le 6 février 1895, nous recevions dans le service que l'un de nous dirige à la Maternité, une femme de 28 ans atteinte de fièvre puerpérale ;

les accidents présentaient la forme septicémique sans localisation péritonéale ; la température atteignait 40°5, on pratiqua aussitôt une injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum, le lendemain aucune amélioration ; température 40° le matin, 40°3 le soir ; nouvelle injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum. Le surlendemain la situation est un peu meilleure, mais toujours sérieuse ; la température tombe à 39°3 le matin, remonte le soir à 40°5. Devant la gravité des accidents nous pensons qu'il est urgent d'augmenter la dose de sérum ; nous en introduisons 25 centimètres cubes.

A la suite de cette intervention, une amélioration rapide se produit ; le lendemain 9 février, la malade n'a que 37°7 le matin, et 38°8 le soir ; l'état général est bon ; les urines cependant sont encore peu abondantes ; le 10 février la température ne dépasse pas 37°. A partir de ce moment la convalescence s'établit ; aujourd'hui 23 février cette femme est complètement guérie.

L'action de ces injections se manifeste surtout par la prompte amélioration de l'état général et la sensation de bien-être qu'ont éprouvé les malades quelques heures après l'injection.

Dans la plupart des cas la température s'abaisse de 40° environ à la normale. Dans un délai qui varie de 2 à 3 heures. Le pouls suit une marche descendante parallèle à la température.

Dans l'une des observations de M. Roger, que nous avons citée, cet auteur constate après la première injection du sérum, une détergescence rapide des fausses membranes qui pénétraient de la vulve dans le vagin.

M. Pinard appelé en consultation constata qu'il se produisait exactement la même chose que pour les fausses membranes diphtériques après l'injection du sérum antidiphtérique.

Dans la première communication faite à la Société de Biologie le 30 mars 1895, MM. Charrin et Roger citent le cas d'une femme de 25 ans qui contracta, 20 jours après l'accouchement, une angine où le streptocoque était associé au staphylocoque.

« La température oscillait entre 39 et 41°2, la quinine n'avait donné aucun résultat ; le pouls, qui atteignait 148 à la minute, était rapide, faible et irrégulier ; les battements cardiaques, très sourds, affaissaient, le rythme fœtal.

« La gravité de l'état général commandant une intervention plus active, nous avons fait, le 9 mars, deux injections de 30 centimètres cubes le traitement local consistait simplement en lavages à l'eau boriquée, 36 heures après la première injection, la température tombait à 38°5 et, après être remontée le soir à 40°, revenait d'une façon définitive à la normale ».

(*Bull. méd.*, 15 mai 1895).

M. Roger, au nom de M. Jacquot de Creil lit à la Société de médecine l'observation suivante :

« Une femme atteinte de septicémie puerpérale, chez qui les injections intra-utérines et la quinine restèrent sans effet, reçut 30 centimètres cubes de sérum antistreptococcique de MM. Charrin et Roger. La température qui élevée à 40°, tomba à 37°. Après les 3 injections la malade semblait guérie. Mais 3 jours plus tard, la mère de l'accouchée contracta un érysipèle de la face qui fût cause, semble-t-il d'une nouvelle contamination de la malade, car 2 jours après elle fut prise de frissons, la température monta à 40°. Le 3^e jour après cette rechute, une nouvelle injection de sérum antistreptococcique fit tomber la température à la normale et la guérison fut définitive ».

Le 30 mars 1894, *Gazette hebdomadaire*, MM. Charrin et Roger publiaient l'observation d'un nouveau-né qui sous l'influence d'une injection de sérum antistreptococcique guérit d'un érysipèle, maladie presque toujours mortelle à cet âge.

Cet enfant, âgé de 3 semaines, élevé en couveuse au pavillon des débiles (service de M. Budin) contracta un érysipèle qui après avoir débuté par la lèvre supérieure envahit les joues. Deux jours après le début de l'affection, il reçut du sérum et, malgré une nouvelle poussée du côté des oreilles, guérit assez rapidement. Les conclusions à tirer de ces applications du sérum antistreptococcique à la clinique, c'est que les effets obtenus soit avec le sérum de M. Marmorek, soit à l'aide du sérum de MM. Charrin et Roger sont assez efficaces pour permettre d'en affirmer l'innocuité et d'en espérer l'application à un plus grand nombre de cas. En outre les différences si marquées qui semblent exister entre ces deux sortes de sérum ne sont peut-être qu'une question de degrés. MM. Charrin et Roger préparent leur sérum avec des doses progressives de cultures stérilisées à 120° à l'autoclave, tandis que le sérum de M. Marmorek est préparé avec des cultures de plus en plus virulentes. Dans la première méthode on n'utilise que les toxines du streptocoque, la seconde méthode est basée sur l'injection des microbes et des toxines.

CONCLUSIONS

A. — Le traitement sérothérapique des maladies qui font l'objet de cette thèse, en particulier : de la diphtérie, du tétanos, et de la streptococcie, présente quelques caractères communs :

1° Il consiste à conférer l'immunité à un animal contre une maladie infectieuse ;

2° Lorsque le sérum de cet animal a atteint un degré d'immunité suffisamment élevé, à l'égard d'un germe spécifique déterminé, pour exercer une action préventive et curative sur l'agent pathogène, on l'injecte à l'homme pour prévenir ou guérir la maladie infectieuse correspondante.

B. — 1° Les résultats cliniques de la sérothérapie ne sont pas encore suffisamment précis, pour qu'on puisse en tirer une conclusion ferme ; pourtant ces injections ont déjà fait leurs preuves dans la diphtérie surtout au point de vue curateur, dans le tétanos uniquement au point de vue préventif et dans la streptococcie.

2° En général les résultats obtenus à l'aide de ces injections de sérum spécifique sont déjà suffisamment favorables pour permettre d'espérer des résultats beaucoup plus efficaces, lorsqu'on pourra faire une application scientifiquement clinique de la sérothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- Asch.** — Zur Cazuistik der Heilserum Exanthème (*Berl. klin. Wochensch.*, 1894, p. 1132).
- D'Astros.** — Sérothérapie de la diphtérie (*Journ. de clinique et de thérapeutique infantiles*, 1895, p. 375).
- Behring.** — Zur Diphterie immunisirungsfrage (*Deut. med. Wochensch.*, 1894, n° 46).
- Baginski.** — Die serumtherapie der diphterie (*Berl. klin. Woch.*, 1894, n° 52, p. 1173).
- Bonnet.** — La sérumthérapie dans les affections streptococciques (*Gazette hebd. de méd. et de chir.*, mai 1895).
- Charrin et Roger.** — Du pouvoir microbicide du sérum (*Comptes rendus des sciences*, nov. 1889).
- Les conditions qui expliquent l'immunité (*Gazette hebdomadaire*, déc. 1889).
- Rôle du sérum à la suite d'érysipèle (*Revue générale des sciences*, 30 juin 1891).
- Délangle.** — *Etude sur les propriétés thérapeutiques du sérum* (Thèse de Paris, 1891).
- Friedrich Muller.** — *Der heutige Stand der kenntnis von dem wesen der Diphteritis u. ihrer Bekämpfung* (Thèse d'Erlangen, 1894).
- Filatof.** — La sérothérapie (*Meditzinske obozrenie*, 1895, n° 13).
- Héricourt.** — La sérothérapie (*Revue des Revues*, oct. 1894).
- Kossel.** — Behandlung diphteriekranker kinder mit diphterieheilserum (*Deut. med. Wochens.*, 1893, n° 17).
- Lublinski.** — Über eine Nachwirkung des diphterieheilserum (*Deut. med. Woch.*, 1894, n° 46).
- Mendel.** — Hauthaemorrhagien nach Behringsheilserum (*Berl. klin. Wochensch.*, 1894, n° 48).
- Marmorek.** — Le streptocoque et le sérum antistreptococcique (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1895).
- Pouchet.** — La sérothérapie dans ses rapports avec la pharmacologie (*Progrès méd.*, nov. 1895).
- Pinard.** — Des injections de sérum de chien pratiquées chez les enfants nouveau-nés (*Annales de gynécologie et d'obstétrique*, 1891, p. 321).

Richet et Héricourt.— L'influence de la transfusion du sang de chien à des lapins sur l'évolution de la tuberculose (*Bull. de la Soc. de biol.*, 7 juin 1890).

Romm. — La sérothérapie, son bilan thérapeutique (*Presse médicale*, 1894, p. 385).

— L'état actuel de nos connaissances sur la diphtérie au point de vue clinique (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 5 déc. 1894).

Roux.— Sérothérapie, diphtérie (*Bull. méd.*, 1894, 20 déc.).

Richet. — De l'hématothérapie en général (*Physiologie*, 1895).

Roger. — Nouvelles recherches sur le streptocoque (*Presse méd.*, août 1895).

Vu :

Le Président de la thèse,
LANDOUZY.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot.— J. THEVENOT, successeur, St-Dizier (Haute-Marne).
